



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/415		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/16224
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. April 1998 (23.04.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05532		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Oktober 1997 (08.10.97)			
(30) Prioritätsdaten: 196 42 284.1 14. Oktober 1996 (14.10.96) DE			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).			
(72) Erfinder; und		Veröffentlicht	
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): ARLT, Michael [DE/DE]; Friedrich-Ebert-Strasse 73, D-64342 Seeheim (DE). JONAS, Rochus [DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE). SCHELLING, Pierre [CH/DE]; Bordenbergweg 17, D-64367 Mühlthal (DE). CHRISTADLER, Maria [DE/DE]; Dürerstrasse 10, D-63322 Rödermark (DE). KLUXEN, Franz-Werner [DE/DE]; Bessunger Strasse 3, D-64285 Darmstadt (DE).		Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	
(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).			
<p>(54) Title: PYRAZOLINONES TO TREAT DISTURBANCES OF POTENCY</p> <p>(54) Bezeichnung: PYRAZOLINONE ZUR BEHANDLUNG VON POTENZSTÖRUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The use of compounds having formula (I) wherein R¹, R² and R³ have the meanings given in claim 1, for the treatment and/or therapy of disturbances of potency.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Verwendung von Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.</p>			
<p style="text-align: right;">(I)</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

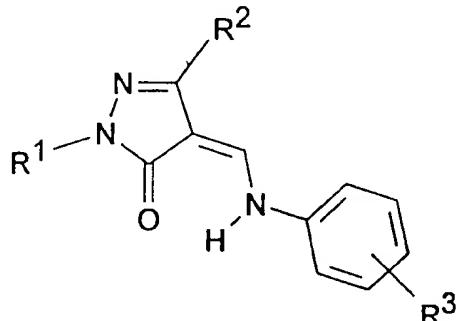
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	IU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Pyrazolinone zur Behandlung von Potenzstörungen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I

5



I

10

worin

15

R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Alkoxy substituiertes Benzyl, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, NO_2 , CN, COOH, $CONH_2$, $CONHA$, $CONAA'$, NH_2 , $NH-CO-A$, $NH-SO_2A$, $NA-SO_2A'$, $NH-CO-OA$, SO_3H , $SO_2NH-CO-A$, $SO_2NR^4R^5$, $CO-NHSO_3H$, $CO-NHSO_2A$, Tetrazolyl oder PO_3H substituiertes Phenyl oder Pyridyl,

20

R^2 A, Alkoxy-CO-alkylen, HO-CO-alkylen oder HO-alkylen,

25

R^3 H, A, Alkoxy, NH_2 , NHA , NAA' , $NH-CO-A$ oder $SO_2NR^4R^5$,

R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander H oder A,

30

R^4 und R^5 zusammen auch eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 4- bis 5-gliedrige Alkylenkette, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können,

35

A , A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, wobei 1 bis 7 H-Atome durch F- und/oder Cl-Atome substituiert sein können,

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

5

und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

10

In der DE 195 18 082 sind die hier, gemäß der zweiten medizinischen Indikation beanspruchten Pyrazol-3-on-Derivate bereits beschrieben. Die in DE 195 18 082 gemachte Offenbarung wird hiermit, durch Angabe des Aktenzeichens mit ihrem gesamten Inhalt in die vorliegende Erfindung mit einbezogen. Weiterhin wird dort die Verwendung dieser Verbindungen als selektive Inhibitoren der cGMP spezifischen Phosphodiesterase, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems, offenbart.

15

20

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die in dieser Erfindung genannten Verbindungen zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erektiler Dysfunktion) verwendet werden können.

Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung von Impotenz ist z.B. in der WO 94/28902 beschrieben.

25

Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z.B. in der WO 93/06104 beschrieben sind. Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC_{50} -Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

30

Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z.B. W.J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

35

Ganz besonders wirksam sind die Verbindungen als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen.

5 Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310-1315 (1993) beschrieben wird.

10 Die Inhibierung der Kontraktion, die die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen aufzeigt, wurde für einige repräsentative Verbindungen der Formel I experimentell bewiesen. Die pharmakologischen Testdaten sind in Tabelle I zusammengefaßt.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

15 A und A' bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

20 In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl oder Isopentyl.

25 A bedeutet ferner bevorzugt Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

30 Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen oder Pentylen.

Alkoxy bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy oder Hexyloxy.

35 R⁴ und R⁵ bedeuten zusammen vorzugsweise -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NA-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂- oder -CH=CH-CH=CH-.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

5

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung derjenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Id ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

10

10 die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

15

in Ia R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Alkoxy substituiertes Benzyl, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, NO₂, CN, COOH, CONH₂, CONHA, CONAA', NH₂, NH-CO-A, NH-SO₂A, NA-SO₂A', NH-CO-OA, SO₃H, SO₂NH-CO-A, SO₂NR⁴R⁵, CO-NHSO₃H, CO-NHSO₂A oder Tetrazolyl substituiertes Phenyl oder Pyridyl,

20

R² A, Alkoxy-CO-alkylen oder HO-alkylen,

R³ A oder Alkoxy,

R⁴, R⁵ jeweils unabhängig voneinander H oder A,

R⁴ und R⁵ zusammen auch eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 4- bis 5-gliedrige Alkylenkette, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können,

25

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, wobei 1 bis 7 H-Atome durch F- und/oder Cl-Atome substituiert sein können,

30

Hal F, Cl, Br oder I bedeuten;

35

in I b R¹ unsubstituiertes oder einfach durch Alkoxy substituiertes Benzyl, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, NO₂, CN, COOH, CONH₂, CONHA, CONAA', NH₂, NH-CO-A, NH-SO₂A, NA-SO₂A',

			NH-CO-OA, SO ₃ H, SO ₂ NH-CO-A, SO ₂ NR ⁴ R ⁵ , CO-NHSO ₃ H, CO-NHSO ₂ A oder Tetrazolyl sub- stituiertes Phenyl oder Pyridyl,
5	R ²		A, Alkoxy-CO-alkylen oder HO-alkylen,
	R ³		A oder Alkoxy,
	R ⁴ , R ⁵		jeweils unabhängig voneinander H oder A,
	A, A'		jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C- Atomen, wobei 1 bis 7 H-Atome durch F- und/oder Cl- Atome substituiert sein können,
10	Hal		F, Cl, Br oder I bedeuten;
in I c	R ¹		unsubstituiertes oder einfach durch Alkoxy substituiertes Benzyl, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, NO ₂ , CN, COOH, CONH ₂ , CONHA, CONAA', NH ₂ , NH-CO-A, NH-SO ₂ A, NA-SO ₂ A', NH-CO-OA, SO ₃ H, SO ₂ NH-CO-A, SO ₂ NR ⁴ R ⁵ , CO-NHSO ₃ H, CO-NHSO ₂ A oder Tetrazolyl sub- stituiertes Phenyl oder Pyridyl,
15	R ²		A, Alkoxy-CO-alkylen oder HO-alkylen,
20	R ³		A oder Alkoxy,
	R ⁴ und R ⁵		zusammen eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 4- bis 5-gliedrige Alkylenkette, bei der 1 bis 3 C- Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können ,
25	A, A'		jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C- Atomen, wobei 1 bis 7 H-Atome durch F- und/oder Cl- Atome substituiert sein können,
	Hal		F, Cl, Br oder I bedeuten;
30	in I d	R ¹	einfach durch Alkoxy substituiertes Benzyl, unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, NO ₂ , CN, COOH, CONH ₂ , CONHA, CONAA', NH ₂ , NH-CO-A, NH-SO ₂ A, NA-SO ₂ A', NH-CO-OA, SO ₃ H, SO ₂ NH-CO-A, SO ₂ NR ⁴ R ⁵ , CO-NHSO ₃ H, CO-NHSO ₂ A oder Tetrazolyl substituiertes Phenyl oder Pyridyl,
35	R ²		A, Alkoxy-CO-alkylen oder HO-alkylen,

R^3 A oder Alkoxy,
 R^4, R^5 jeweils unabhängig voneinander H oder A,
5 R^4 und R^5 zusammen auch $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{-}(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,
 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$,
 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NA-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ oder
 $-\text{CH=CH-CH=CH-}$,
10 A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, wobei 1 bis 7 H-Atome durch F- und/oder Cl-Atome substituiert sein können,
15 Hal F, Cl, Br oder I bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung der nachstehenden Verbindungen:

15 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzoësäure;

20 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-propyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzoësäure;

25 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzamid;

30 2-(1-(4-Methoxycarbonylaminophenyl)-4-(2-ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-pyrazol-3-yl)-essigsäureethylester;

35 2-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-1-(4-methansulfonamido-phenyl)-5-oxo-1H-pyrazol-3-yl)-essigsäureethylester;

35 2-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-1-(4-(N,N-diethylsulfonamido)-phenyl)-5-oxo-1H-pyrazol-3-yl)-essigsäureethylester;

N-(4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-3-methyl-5-oxo-1H-pyrazol-1-yl)-phenyl)-N-methyl-methylsulfonamid;

5 2-(1-(4-(N,N-Diethylsulfamoyl)-phenyl)-4-(2-ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-pyrazol-3-yl)-essigsäureethylester;

10 4-[(2-Methoxy-phenylamino)-methylen]-2,4-dihydro-5-methyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;

15 4-[(2-Propoxy-phenylamino)-methylen]-2,4-dihydro-5-methyl-2-phenyl-pyrazol-3-on;

20 4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-propyl-2-(4-methoxybenzyl)-pyrazol-3-on;

25 4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-(2-hydroxyethyl)-2-phenyl-pyrazol-3-on;

30 4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-propyl-2-(4-bromphenyl)-pyrazol-3-on;

35 4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-propyl-2-(4-nitrophenyl)-pyrazol-3-on;

40 3-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-propyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzolsulfonsäure;

45 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-propyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzolsulfonsäure;

50 4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-methyl-2-(4-nitrophenyl)-pyrazol-3-on;

55 2-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-1-(4-nitrophenyl)-5-oxo-1H-pyrazol-3-yl)-essigsäureethylester;

4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-propyl-2-(2-pyridyl)-pyrazol-3-on;

5 4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-methyl-2-(2-pyridyl)-pyrazol-3-on;

10 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-hexylbenzamid;

15 4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-propyl-2-(4-pyridyl)-pyrazol-3-on;

20 4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-methyl-2-(4-chlorphenyl)-pyrazol-3-on;

25 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-propyl-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-diethylbenzamid;

30 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-propyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-hexylbenzamid;

35 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-propyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzonitril;

30 3-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-propyl-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-diethyl-4-methoxy-benzolsulfonamid;

35 3-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzonitril;

4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-methyl-2-(4-(4-morpholinylsulfonyl)-phenyl)-pyrazol-3-on;

5 3-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-ylmethyl)-N-hexyl-4-propoxy-benzolsulfonamid;

3-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-propyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzoësäure;

10 N-(3-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-phenyl)-acetamid;

15 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-diethyl-benzolsulfonamid;

4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-propyl-2-(4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl)-pyrazol-3-on;

20 4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-propyl-2-(3-pyridyl)-pyrazol-3-on;

4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-methyl-2-(3-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl)-pyrazol-3-on;

25 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-ethyl-benzolsulfonamid;

30 4-(2-Butoxyanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-methyl-2-(4-(4-morpholinylsulfonyl)-phenyl)-pyrazol-3-on;

4-(2-Ethoxyanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-methyl-2-(4-(4-morpholinylsulfonyl)-phenyl)-pyrazol-3-on;

35 4-(2-Ethylanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-methyl-2-(4-(4-methyl-1-piperazinylsulfonyl)-phenyl)-pyrazol-3-on;

N-(3-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-phenyl)-methansulfonamid;

5 N-(3-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-phenyl)-carbaminsäuremethylester;

N-(2-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-phenyl)-methansulfonamid;

10 N-(3-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-phenyl)-trifluoracetamid;

15 4-(4-(2-Ethoxyanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-N,N-diethyl-benzolsulfonamid;

20 4-(4-(2-Ethoxyanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-ethyl-benzolsulfonamid;

N-(4-(4-(2-Methoxyanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-phenyl)-carbaminsäureethylester;

25 4-(4-(2-Trifluormethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzoësäure;

30 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-ethoxycarbonyl-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzoësäure;

35 N-(4-(4-(2-Ethoxyanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-propionamid;

4-(4-(2-Methoxyanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzoësäure;

5 4-(4-(2-Isopropylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzoësäure;

4-(2-Ethoxyanilino-methylen)-2,4-dihydro-5-methyl-2-(4-(1-piperidylsulfonyl)-phenyl)-pyrazol-3-on;

10 4-(4-(2-Ethoxyanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-propyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-tert.-butyl-benzolsulfonamid;

15 4-(4-(2-Ethoxyanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-N-acetyl-benzolsulfonamid;

15 4-(4-(2-Ethoxyanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzolsulfonamid;

20 2-(1-(4-(N,N-Diethylsulfamoyl)-phenyl)-4-(2-ethoxyanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-pyrazol-3-yl)-essigsäureethylester;

2-1-(4-Acetamidophenyl)-4-(2-ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-pyrazol-3-yl)-essigsäureethylester;

25 2-(1-(4-Trifluoracetamidophenyl)-4-(2-ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-pyrazol-3-yl)-essigsäureethylester.

30 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen 35 in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Therapie von Potentstörungen.

5

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen zur Behandlung und/oder Therapie von Potentstörungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

10

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder mindestens eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Behandlung und zur Therapie von Potenzstörungen.

15

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.

20

Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

25

30

35

35

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cGMP(cyclo-Guanosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, 5 eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsmäßigen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung und Therapie von Potenzstörungen finden.

10 Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, 15 vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20 Die Synthese der Verbindungen ist in DE 195 18 082 beschrieben. Es wird in dieser Hinsicht auf die genannte Anmeldung verwiesen und die präparativen Grundlagen hier nicht mehr wiederholt.

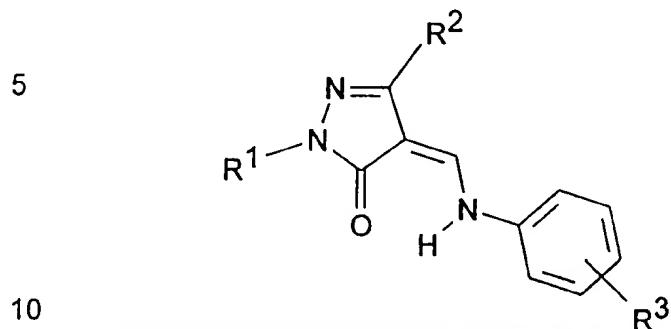
25 Beispiel 1

Die Testergebnisse der Inhibition von Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen durch einige repräsentative Verbindungen der Formel I sind in der nachfolgenden Tabelle 30 I zusammengefaßt. Für die Relaxationstests sind die IC₅₀-Werte angegeben, d.h. die Konzentrationen in µMol/Liter, die 50 % der durch Phenylephrin induzierten Spasmen (Kontraktionen) inhibieren.

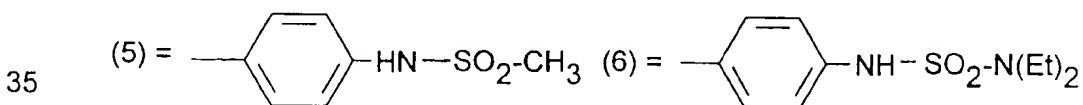
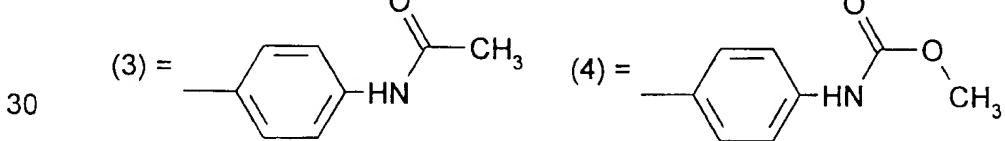
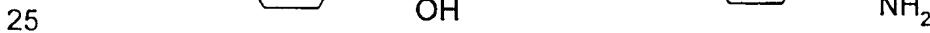
Tabelle I

35 IC₅₀-Werte (Konzentrationen in µMol/Liter) repräsentativer Verbindungen der Formel I, die analog der Methode von F. Holmquist et al. in J. Urol.,

150, 1310-1315 (1993) erhalten wurden, sowie die gemessenen Schmelzpunkte der Substanzen.



R ¹	R ²	R ³	E (PC)	[C] ₅₀
(1)	Me	2-Et	287-291	0,2
(1)	Pr	2-Et	255	0,1
(2)	Me	2-Et	225	0,6
(3)	Me	2-Et	230	2,0
(4)	CH ₂ COOEt	2-Et	145	0,1
(5)	CH ₂ COOEt	2-Et	165	0,2
(6)	CH ₂ COOEt	2-Et		1,0



Me = Methyl Et = Ethyl Pr = Propyl

5 Die pharmakologischen Daten beweisen die inhibitorische Aktivität der Verbindungen der Formel I und ihre Wirksamkeit in der Therapie und/oder zur Behandlung von Potenzstörungen.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

10 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

20 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

25 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

30 **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

35 **Beispiel E: Tabletten**

5 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

10 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

15 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

20 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

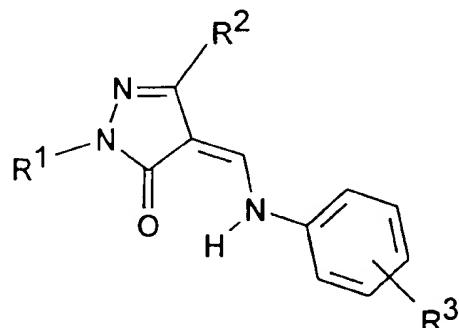
25 **Beispiel I: Inhalations-Spray**

30 Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

5



10

worin

15

R^1 unsubstituiertes oder einfach durch Alkoxy substituiertes Benzyl, unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, NO_2 , CN , $COOH$, $CONH_2$, $CONHA$, $CONAA'$, NH_2 , $NH-CO-A$, $NH-SO_2A$, $SO_2NH-CO-A$, $NA-SO_2A'$, $NH-CO-OA$, SO_3H , $SO_2NR^4R^5$, $CO-NHSO_3H$,

20

$CO-NHSO_2A$, Tetrazolyl oder PO_3H substituiertes Phenyl oder Pyridyl,

25

R^2 A, Alkoxy-CO-alkylen, HO-CO-alkylen oder HO-alkylen,

R^3 H, A, Alkoxy, NH_2 , NHA , NAA' , $NH-CO-A$ oder $SO_2NR^4R^5$,

30

R^4 , R^5 jeweils unabhängig voneinander H oder A,

R^4 und R^5 zusammen auch eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 4- bis 5-gliedrige Alkylenkette, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können,

35

A, A' jeweils unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, wobei 1 bis 7 H-Atome durch F- und/oder Cl-Atome ersetzt sein können,

5 Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

10 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

15 2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

20 3. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der Formel I ausgewählt aus der Gruppe:

4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzoësäure;

25 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-propyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzoësäure;

30 4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-benzamid;

35 N-(4-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-phenyl)-acetamid;

2-(1-(4-Methoxycarbonylaminophenyl)-4-(2-ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-pyrazol-3-yl)-essigsäureethylester;

35 2-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-1-(4-methansulfonamidophenyl)-5-oxo-1H-pyrazol-3-yl)-essigsäureethylester;

2-(4-(2-Ethylanilino-methylen)-4,5-dihydro-1-(4-(N,N-diethylsulfonamido)-phenyl)-5-oxo-1H-pyrazol-3-yl)-essigsäureethylester;

5 zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
- 10 15 5. Pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
- 20 25 6. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder mindestens eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze gemäß Anspruch 1 zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen.

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No
PCT/EP 97/05532

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/415

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, Y	EP 0 743 304 A (MERCK PATENT) 20 November 1996 cited in the application see the whole document ---	1-6
Y	N.K. TERRETT ET AL.: "Sildefanil, a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction." BIOORG. & MED. CHEM. LETT., vol. 6, no. 15, 1996, pages 1819-1824, XP002057392 see the whole document ---	1-6
Y	WO 94 28902 A (PFIZER) 22 December 1994 cited in the application see the whole document -----	1-6

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

2 March 1998

Date of mailing of the international search report

16/03/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte onal Application No

PCT/EP 97/05532

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 743304 A	20-11-96	DE 19518082 A AU 5225396 A CA 2176649 A CN 1141291 A CZ 9601421 A HU 9601328 A JP 8311035 A NO 961996 A PL 314286 A SK 58996 A	21-11-96 28-11-96 18-11-96 29-01-97 15-01-97 28-02-97 26-11-96 18-11-96 25-11-96 04-12-96
WO 9428902 A	22-12-94	AU 676571 B AU 6797394 A CA 2163446 A CN 1124926 A CZ 9503242 A EP 0702555 A FI 955911 A JP 9503996 T NO 954757 A NZ 266463 A PL 311948 A ZA 9404018 A	13-03-97 03-01-95 22-12-94 19-06-96 17-07-96 27-03-96 08-12-95 22-04-97 24-11-95 24-03-97 18-03-96 08-12-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05532

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/415

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, Y	EP 0 743 304 A (MERCK PATENT) 20.November 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-6
Y	N.K. TERRETT ET AL.: "Sildefanil, a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction." BIOORG. & MED. CHEM. LETT., Bd. 6, Nr. 15, 1996, Seiten 1819-1824, XP002057392 siehe das ganze Dokument ---	1-6
Y	WO 94 28902 A (PFIZER) 22.Dezember 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1-6

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. März 1998	16/03/1998
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Klaver, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05532

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 743304 A	20-11-96	DE 19518082 A AU 5225396 A CA 2176649 A CN 1141291 A CZ 9601421 A HU 9601328 A JP 8311035 A NO 961996 A PL 314286 A SK 58996 A	21-11-96 28-11-96 18-11-96 29-01-97 15-01-97 28-02-97 26-11-96 18-11-96 25-11-96 04-12-96
WO 9428902 A	22-12-94	AU 676571 B AU 6797394 A CA 2163446 A CN 1124926 A CZ 9503242 A EP 0702555 A FI 955911 A JP 9503996 T NO 954757 A NZ 266463 A PL 311948 A ZA 9404018 A	13-03-97 03-01-95 22-12-94 19-06-96 17-07-96 27-03-96 08-12-95 22-04-97 24-11-95 24-03-97 18-03-96 08-12-95